

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 444**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/53** (2006.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

**A61K 31/724** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2005 E 05745467 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1750766**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas y utilizaciones de las mismas en el tratamiento de la disfunción sexual femenina**

30 Prioridad:

**11.05.2004 EP 04076402**

**04.11.2004 EP 04078033**

**13.12.2004 EP 04078380**

**13.12.2004 EP 04078381**

**21.12.2004 EP 04078455**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2013**

73 Titular/es:

**EMOTIONAL BRAIN B.V. (100.0%)**

**LOUIS ARMSTRONGWEG 78**

**1311 RL ALMERE, NL**

72 Inventor/es:

**TUITEN, JAN JOHAN ADRIAAN**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

**ES 2 429 444 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas y utilizaciones de las mismas en el tratamiento de la disfunción sexual femenina

5 La presente invención se refiere al sector de la disfunción sexual femenina. La presente invención se refiere específicamente a la influencia de la combinación de testosterona o un análogo de la misma y un inhibidor de PDE5 (tal como sildenafil, vardenafil o tadalafil) sobre la salud sexual en sujetos femeninos con Disfunción Sexual Femenina (tal como Trastorno de Excitación Sexual Femenina (TESF) o Trastorno de Deseo Sexual Femenino (TDSF)).

10 La disfunción sexual femenina (DSF) se refiere a diversas alteraciones o disfunciones de la función sexual, incluyendo una falta de interés en la actividad sexual, fallo repetido para alcanzar o mantener excitación sexual, incapacidad de alcanzar un orgasmo después de una excitación suficiente. Un estudio reciente estimó que el 43% de las mujeres padecen disfunción sexual en los Estados Unidos<sup>1</sup>. El deseo sexual bajo (22% de prevalencia) y problemas de excitación sexual (14% de prevalencia) pertenecen a las categorías más habituales de disfunción sexual en las mujeres. Estas categorías son convenientes para dar a conocer definiciones de trabajo y un léxico aceptado para investigadores y terapeutas. Sin embargo, puede ser incorrecto suponer que estos trastornos son completamente independientes entre sí. Tanto estudios de casos como estudios epidemiológicos demuestran que estos trastornos pueden solaparse y pueden ser interdependientes. En algunos casos, puede ser posible identificar el trastorno primario que condujo a los otros, pero en muchos casos, esto puede ser imposible.

15 Para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos se han sugerido y aplicado una serie de diferentes tratamientos, con mayores o menores grados de éxito. Estos tratamientos no han tenido un éxito completo o los efectos secundarios son difícilmente aceptables.

25 Berman y otros, (Journal of Urology 2003 170: 2333-2338) describe un estudio que evalúa la eficacia y la seguridad de sildenafil en mujeres que padecen trastorno de excitación sexual femenina y sugiere que pueden ser necesarios niveles normales de testosterona para una mejora subjetiva de la función sexual.

30 Tuiten y otros (Archives of General Psychiatry 2000 57: 149-153) describe los efectos de la testosterona en mujeres sexualmente funcionales.

35 El documento WO2004/037173 describe formulaciones de gel de testosterona hidroalcohólico transdérmico para su utilización en hombres.

La presente invención da a conocer una nueva combinación de sustancias terapéuticas, administradas en un esquema de dosificación particular, combinación que es eficaz y no presenta efectos secundarios graves.

40 Por lo tanto, la presente invención da a conocer la utilización de una combinación de un inhibidor de PDE5 y testosterona o dihidrotestosterona en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, tal como se da a conocer en las reivindicaciones. Según la presente invención, aunque ésta no está considerada limitada por la teoría, se requieren un efecto sobre el sistema nervioso central y el sistema periférico, con lo cual la señal para el sistema central es administrada por testosterona o un análogo de la misma (que tiene el mismo tipo de actividad) y la señal periférica es administrada por un inhibidor de PDE5. Según la presente invención, el nivel de testosterona libre debe ser un nivel máximo en plasma de testosterona libre, como mínimo, de aproximadamente 0,010 nmol/l, que se producirá de forma habitual aproximadamente 20 minutos después de la administración de la testosterona. Según la presente invención, el efecto del nivel máximo en plasma de, como mínimo, 0,010 nmol/l de testosterona libre se alcanzará a aproximadamente el mismo tiempo que el efecto del inhibidor de PDE5. Para un efecto óptimo se desea que el efecto máximo de ambos compuestos coincida. Sin embargo, incluso aunque los efectos máximos solamente se solapen parcialmente, esto sigue dando como resultado el efecto deseado (tratamiento de la DSF). Hay un desfase para el efecto de testosterona (o el análogo) de aproximadamente 3-6 (más específicamente aproximadamente 3-4,5) horas, en particular aproximadamente 4 horas. Los inhibidores de PDE5 tales como vardenafil y sildenafil habitualmente alcanzan su concentración máxima en plasma (que debe ser, como mínimo, 35 ng/ml para sildenafil, 2 µg/l para vardenafil y 40 µg/l para tadalafil) después de aproximadamente 1 hora después de la administración y, de este modo, los dos compuestos farmacéuticos se presentan preferentemente como un kit de partes con instrucciones sobre la administración, o están envasados en una cápsula o fórmula con propiedades de liberación diferenciales para los dos compuestos.

55 A la testosterona en la circulación se le une habitualmente la SHBG (globulina de unión a hormonas sexuales) y la albúmina. Es importante que el nivel máximo en plasma de testosterona tal como se define en la presente invención esté presente y se calcule como testosterona libre, por tanto una fracción a la que no se ha unido albúmina y SHBG. Por lo tanto, la dosis de testosterona administrada debe ser lo suficientemente alta para saturar la albúmina y la SHBG (es decir, la concentración de testosterona debe ser lo suficientemente alta para superar la unión completa de la testosterona por SHBG o albúmina), o debe diseñarse otra manera de evitar la unión a albúmina o SHBG, tal como la utilización de un competidor para el sitio de unión a testosterona en SHBG.

La testosterona se administra preferentemente en una formulación en la que hay un corto máximo elevado en la circulación sanguínea del sujeto al que se le administra. La presente invención da a conocer, por lo tanto, una utilización, en la que la testosterona o dihidrotestosterona se administra en forma de una formulación sublingual, preferentemente una formulación sublingual que comprende ciclodextrinas como vehículo. Un ejemplo típico de dicha formulación se da en hidroxipropil-beta ciclodextrina, pero otras beta-ciclodextrinas y otros excipientes, diluyentes habituales están dentro del alcance de la técnica para preparar una formulación que comprende testosterona o dihidrotestosterona, que libera esencialmente toda la testosterona en un breve estallido. Dicho estallido estará habitualmente en un corto intervalo de tiempo (por ejemplo en un plazo de 60-120 segundos, más preferentemente en un plazo de 60 segundos) después de la administración, conduciendo a niveles máximos en sangre de testosterona aproximadamente 15-20 minutos después. En una realización preferente, el compuesto farmacéutico está diseñado para administración sublingual y, aún más preferente, dicha composición comprende ciclodextrina tal como hidroxipropil-beta ciclodextrina. Un ejemplo típico de una muestra de testosterona preparada (para 0,5 mg de testosterona) comprende 0,5 mg de testosterona, 5 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrinas (vehículo), 5 mg de etanol y 5 ml de agua, pero cada una de las cantidades de estas sustancias podría ser superior o inferior.

Por supuesto, la preparación farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 también debe estar diseñada para dar un nivel máximo en plasma aproximadamente en el momento en el que el efecto de la testosterona es máximo. Dichas composiciones están dentro del alcance de la técnica, un ejemplo típico para administración oral se da en vardenafilo HCl que se denomina químicamente como piperazina, monohidrato de 1-[[3-(1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilo. Además del ingrediente activo, vardenafilo HCl, cada comprimido contiene celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo. Otro ejemplo se da en citrato de sildenafil que se denomina químicamente como citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina. Además del ingrediente activo, citrato de sildenafil, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, lactosa, triacetina, y FD & C Blue #2 aluminio Lake. Otro ejemplo se da en tadalafil que se denomina químicamente como pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-, (6R, 12aR)-. Además del ingrediente activo, tadalafil, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato sódico, talco, dióxido de titanio y triacetina.

Está claro que, preferentemente, el efecto (máximo) del inhibidor de PDE5 así como el efecto (máximo) de testosterona coinciden (completamente). Se observa, sin embargo, que si el efecto máximo de testosterona y del inhibidor de PDE5 solamente se solapan parcialmente ello sigue dando como resultado el efecto deseado. Cuando la testosterona se administra de modo que esencialmente libere toda la testosterona dentro de un breve estallido a un sujeto femenino, el inhibidor de PDE5 se administra, preferentemente, de modo que de cómo resultado una concentración máxima en plasma, como mínimo, 3 horas después de la administración de testosterona. Aún más preferente, el efecto del inhibidor de PDE5 está presente 3,5-5,5 horas después de la ingesta de testosterona. Está claro que el momento exacto de la administración del inhibidor de PDE5 depende del tipo de formulación utilizado. Si la formulación de inhibidor de PDE5 se libera poco después de la administración, no tiene ninguna utilidad administrarla al mismo tiempo que se administra la testosterona, dado que apenas habrá solapamiento de efecto alguno. Si se requiere cierto tiempo antes de que el inhibidor de PDE5 esté disponible a partir de la formulación utilizada, por ejemplo de 3 a 4 horas, puede administrarse/se administra al mismo tiempo que se administra la testosterona.

Para la presente invención, las vías de administración favoritas son aquellas que son las menos invasivas. La motivación para el comportamiento sexual no debe resultar influida negativamente por rutas de administración invasivas. Dado que existe un desfase en el efecto de la testosterona, los dos fármacos necesarios para un efecto central y un efecto periférico no pueden administrarse al mismo tiempo (a menos que la administración del inhibidor de PDE5 esté diseñada de modo que el fármaco se libere después de 3,5-5,5 horas después de la administración). La presente invención da a conocer, por lo tanto, un kit de partes que comprende, como mínimo, una composición farmacéutica que comprende testosterona o dihidrotestosterona y, como mínimo, una testosterona y una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5, con lo que dicha composición que comprende testosterona está diseñada para liberar toda la testosterona esencialmente de forma inmediata (por ejemplo en un plazo de 60 segundos) en el sitio diana. Dicho kit contiene, preferentemente, instrucciones para utilizar una composición farmacéutica que comprende testosterona 3,5-5,5 horas antes de la actividad sexual y una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 1-2 horas antes de la actividad sexual. El kit de partes puede comprender una formulación sublingual de testosterona o un análogo de la misma y un comprimido u otra formulación que comprende un inhibidor de PDE5. Los inhibidores de PDE-5 preferentes son sildenafil, vardenafilo o tadalafil. La cantidad de testosterona por composición farmacéutica que comprende testosterona es, como mínimo, de 0,3 mg de testosterona y, como máximo, de 2,5 mg de testosterona. Pueden ser necesarias dosis mayores o menores, dependiendo de los niveles de albúmina y SHBG y el peso del sujeto a tratar. La composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 comprende, como mínimo, 25 mg de sildenafil (o 5 mg de vardenafilo, o 5 mg de tadalafil) y, como máximo, 100 mg de sildenafil (o 20 mg de Vardenafilo, o 20 mg de

tadalafilo), o dosificaciones comparables de otros inhibidores de PDE5. De nuevo, estas dosis pueden variar con el peso del paciente. Por las razones ya perfiladas anteriormente, un kit según la presente invención puede comprender, además, un compuesto capaz de competir con la testosterona o un análogo de la misma por la unión a SHBG).

5 El análogo de testosterona puede ser un precursor o metabolito de testosterona. En caso de que se utilice un precursor de testosterona, el kit comprende, además, instrucciones para (si fuera necesario) incrementar el periodo de tiempo de 3,5-5,5 horas sumando el tiempo que es necesario para convertir al precursor en testosterona. En caso de que se utilice un metabolito de testosterona, el periodo de tiempo de 3,5-5,5 horas se acorta.

10 Para potenciar más los efectos del kit de partes de la presente invención dicho kit puede comprender, además, medios para intervenciones cognitivas y estimulación. Dicha información puede estar presente en cualquier soporte de datos (papel, CD, DVD), pasivo o interactivo, o puede ser un enlace a una página Web como mínimo diseñada parcialmente con el fin de dicha estimulación cognitiva. Algunas veces es preferente presentar dicha información estimuladora cognitiva de forma subconsciente, por ejemplo de forma subliminal.

15 Para potenciar más los efectos del kit de la presente invención puede añadirse una sustancia a dicho kit que estimule la ruta dopaminérgica mesolímbica en el sujeto. Esta ruta está relacionada con un tipo relativamente diferente de sistema de recompensa que ayuda a administrar un aumento de búsqueda de recompensas implicado en el comportamiento sexual. Los ejemplos de dichos compuestos son Apomorfina, un agonista de dopamina D2; Aripiprazol, un agonista parcial de dopamina D2; Pergolide, un agonista no selectivo de dopamina (DA); Pramipexol, un nuevo agonista del receptor de dopamina con preferencia por D3 en comparación con los receptores D2 y D4; Bromocriptina, un agonista no selectivo de dopamina (DA); clorhidrato de Ropinirol, un agonista de dopamina no ergolínicico con una especificidad *in vitro* relativamente alta y actividad intrínseca completa en los subtipos de receptor de dopamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>; se une con mayor afinidad a D<sub>3</sub> que a los subtipos de receptor D<sub>2</sub> o D<sub>4</sub>; Roxindol, un potente agonista de dopamina D3-(autorreceptor)-"selectivo"; Cabergolina, un agonista de dopamina D2; Lisuride, un agonista no selectivo de dopamina (DA), y los antagonistas del autorreceptor; (+)-AJ 76, un antagonista del autorreceptor de dopamina (DA) que prefiere D3; (+)-UH232, un estimulante de la transmisión dopaminérgica, que puede antagonizar preferentemente autorreceptores de terminales nerviosos de dopamina, así como los bloqueantes de la recaptación; Bupropion, un inhibidor de la captación neuronal de norepinefrina, serotonina y dopamina; Amineptina, un inhibidor de la recaptación de dopamina (relativamente) selectivo; GBR 12909 (vanoxerina), un inhibidor de la recaptación de dopamina; y Amantadina; un antagonista del receptor de NMDA e inhibidor de la recaptación de dopamina.

35 Para potenciar más los efectos del kit de la presente invención, se añade (opcionalmente) una sustancia que inhibe el tono adrenérgico central y periférico, es decir inhibe o atenúa las concentraciones de norepinefrina extracelular central y periférica. La activación de los receptores alfa 2 ubicados en el sistema nervioso central da como resultado la inhibición del tono simpático. Los ejemplos de dichos compuestos son clonidina, un agonista de alfa 2; imidazolina, un agonista parcial de alfa 2; y dexmedetomidina, un agonista de alfa 2.

40 El kit de partes es útil para cualquier individuo que padece cualquier forma de DSF, ya sea por causas psicológicas o fisiológicas o combinaciones de las mismas. Es, por lo tanto, útil también para sujetos que tienen DSF debido a otras medicinas y/o fármacos tales como ISRS; sujetos que padecen hipogonadismo, etcétera.

45 El bajo deseo sexual, problemas de excitación sexual y dificultad para alcanzar el orgasmo son candidatos para tratamiento psicofarmacológico. Estas categorías de problemas sexuales también están vinculadas a tres fases (transicional y de solapamiento) de la respuesta sexual humana (deseo sexual, excitación sexual y orgasmo), que están regulados por funciones neurotransmisoras relativamente independientes. Tradicionalmente, los comportamientos motivados se han dividido en componentes apetitivos y consumatorios. Las actividades dirigidas a obtener una recompensa y satisfacción pertenecen al componente apetitivo. El proceso motivacional apetitivo fundamental es una función cerebral intrínseca, y está relacionado especialmente con el valor predictivo de estímulos para recompensa. El procesamiento de la información relevante desde el punto de vista motivacional (es decir estímulos que predicen una recompensa) causa un incremento de la actividad del sistema dopaminérgico (DA) mesoaccumbens (es decir neuronas DA del área tegmental ventral (VTA) que inerva el núcleo accumbens (NAS)), un componente del sistema mesolímbico de dopamina. La actividad de este sistema se incrementa durante un comportamiento de aproximación flexible cuando se anticipa recompensa relacionada con la cópula<sup>2</sup>. Incrementar la actividad en estas rutas dopaminérgicas facilita la motivación sexual, en particular el comportamiento sexual anticipativo<sup>3</sup>. El aripiprazol es, entre otros, un ejemplo de un fármaco que influye en rutas dopaminérgicas, y que puede utilizarse en combinación con testosterona o un análogo de la misma y un inhibidor de PDE5 para afectar a la motivación y el comportamiento sexuales. El aripiprazol es un agonista parcial de alta afinidad del receptor de dopamina D2 y el receptor de serotonina 5-HT1a, y antagonista del receptor 5-HT2a. El aripiprazol se describe como un estabilizador del sistema de dopamina que se debe a sus acciones agonistas parciales en el receptor D2, especialmente los receptores D2 presinápticos, por los cuales tiene mayor afinidad. La estimulación de autorreceptores ubicados en terminales nerviosas de dopamina da como resultado una inhibición de la síntesis y la liberación de dopamina. Por lo tanto, en un estado dopaminérgico bajo del sistema DA mesoaccumbens, el aripiprazol antagonizaría los receptores D2 presinápticos, liberando los núcleos DA que se proyectan desde el NAS

en el VTA de autoinhibición. La corteza prefrontal medial (mPFC) media en la inhibición comportamental. La dopamina en la mPFC desempeña un importante papel en la inhibición comportamental. Es ilustrativa del papel inhibitorio de mPFC-DA la inhibición del sistema DA mesoaccumbens; altas concentraciones extracelulares de mPFC-DA inhiben la actividad DA del mesoaccumbens, y bajas concentraciones extracelulares de mPFC-DA activan la actividad DA del mesoaccumbens a través de desinhibición. Es concebible, por lo tanto, que un papel dopaminérgico en la DSF no esté limitado a DA del mesoaccumbens, sino que sea extensible a mPFC-DA, donde los síntomas de la DSF están potenciados con alta actividad de mPFC-DA, aunque mediante la inhibición de DA del núcleo accumbens o mediante inhibición de otros factores cognitivos o emocionales implicados en TESH. La acción agonista parcial de aripiprazol tendrá entonces un efecto positivo sobre el alivio de la DSF (sintomatología) a través de agonismo del receptor D2 presináptico en la mPFC, inhibiendo de este modo la liberación de DA en esta zona. Anticipar una recompensa sexual producirá excitación de los genitales, en la que están implicados, como mínimo, tres neurotransmisores clave: acetilcolina, norepinefrina y óxido nítrico. La acetilcolina y el óxido nítrico promueven ambas erecciones en hombres y lubricación e hinchazón en mujeres. La norepinefrina inhibe erecciones en hombres y lubricación e hinchazón en mujeres. El orgasmo, la fase consumatoria de la respuesta sexual humana es facilitado por fibras noadrenérgicas medulares descendentes e inervación de los genitales, e inhibido por fibras serotoninérgicas medulares descendentes.

#### Testosterona en mujeres

En muchas especies de mamífero, los esteroides sexuales femeninos son necesarios para la expresión del comportamiento sexual femenino. Como resultado la capacidad de copulación en estos animales está limitada al periodo de ovulación<sup>4,5</sup>. Los primates superiores - como los seres humanos - muestran reacciones sexuales fuera del periodo periovulatorio. Para estos animales, se ha sugerido que la testosterona está implicada en el comportamiento sexual femenino<sup>6</sup>. La desaparición de la testosterona después de la ovariectomía y adrenalectomía está acompañada por una completa pérdida de libido<sup>7,8</sup>, mientras que la sustitución de este esteroide mantiene el deseo y las fantasías sexuales después de la menopausia quirúrgica<sup>9</sup>.

#### Testosterona, exposición a señales sexuales y excitación vaginal en mujeres normales

Un importante aspecto de la motivación sexual es una respuesta psicológica sexual. Medida como un incremento de la vasocongestión vaginal desencadenado por estímulos sexuales, esta respuesta se considera que es preparatoria para el comportamiento de cópula<sup>10</sup>. En hembras hipogonadales hipogonadotrópicas, se ha descubierto que la sustitución con undecanoato de testosterona, 40 mg por vía oral al día durante un periodo de 8 semanas potenciaba la sensibilidad vaginal<sup>10</sup>. Este efecto no se descubrió en otro grupo de pacientes hipogonadales hipogonadotrópicas (datos no publicados). En ambos estudios los sujetos recibieron testosterona cada mañana, pero las pacientes en el primer experimento se sometieron al ensayo por la tarde y las pacientes en el segundo experimento por la mañana. Los diferentes resultados sobre la respuesta fisiológica entre estos experimentos pueden estar causados por un efecto dependiente del tiempo de la testosterona sobre la excitación vaginal. En un tercer experimento, se examinó si la administración de una única dosificación de testosterona por vía sublingual, en comparación con un placebo, incrementa la vasocongestión durante la presentación de estímulos eróticos visuales<sup>11</sup>. Los días de tratamiento expusimos a ocho mujeres sexualmente funcionales con intervalos de hora y media, a seis películas eróticas que mostraban relaciones sexuales. La ingesta de testosterona causaba un incremento brusco de los niveles en plasma de testosterona de corta duración. Aproximadamente de tres a cuatro horas y media después de este máximo de testosterona, descubrimos un impactante incremento de la sensibilidad vaginal cuando los sujetos fueron expuestos a los estímulos sexuales visuales (véase también la figura 1). Estos descubrimientos demuestran un desfase en el efecto de testosterona administrada por vía sublingual sobre la excitación genital en mujeres sexualmente funcionales.

Los resultados de los estudios mencionados anteriormente demuestran que la testosterona está implicada en la motivación sexual femenina de manera dependiente del tiempo. La influencia de los esteroides sexuales sobre el comportamiento sexual podría explicarse mediante una red neural sensible a esteroides, un grupo altamente interconectado de neuronas que contienen un receptor de hormonas sexuales en el cerebro<sup>12</sup>. Esta red no es un circuito cerrado, sino que sirve para objetivos reproductivos funcionando como un centro de integración y activación entre señales sensoriales externas, procesos hormonales y comportamiento reproductivo. Esto se consigue parcialmente mediante filtración selectiva de entrada sensorial y amplificación de señales que pueden facilitar el comportamiento sexual. Se supone que un incremento de la vasocongestión vaginal inducido por estímulos sexuales es preparatorio para el comportamiento de cópula. La exposición visual a relaciones sexuales entre miembros de la especie del espectador es un potente estímulo de liberación para dicha respuesta motivacional preparatoria. Tanto hombres como mujeres tienen una marcada capacidad para responder a películas eróticas con una respuesta genital<sup>13</sup>. La sensibilidad motivacional incrementada para señales sexuales inducida por testosterona es, presumiblemente, el resultado de un estado cerebral alterado, en el que están implicadas rutas dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. Este estado alterado también podría ser sensible a señales internas tales como las evocadas por fantasías sexuales.

En otro experimento, se demostró que la atención dirigida a alteraciones de la excitación genital produjo concordancia entre índices fisiológicos y subjetivos de la excitación sexual<sup>14</sup>. Existen relaciones recíprocas entre el

deseo sexual, la excitación sexual y la capacidad y la potencia del orgasmo. Un deseo sexual reducido afectará a la excitación sexual y viceversa; ambos índices de la función sexual podrían influir en la potencia del orgasmo y viceversa.

##### 5 Inhibidores de fosfodiesterasa 5 y excitación sexual

En varios estudios se ha demostrado que inhibidores de 5 fosfodiesterasa (PDE5) de tipo selectivo mejoran la función eréctil en hombres con disfunción eréctil, de promedio cerca de la función normal<sup>15</sup>. En el pene, el óxido nítrico (NO) liberado de los nervios y el endotelio, induce la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc es un mecanismo clave en la relajación del músculo liso, necesaria para la inducción de una erección. Este nucleótido es hidrolizado por las fosfodiesterasas, cuya principal actividad en los cuerpos cavernosos se debe a PDE5. Por lo tanto, durante la estimulación sexual, la acción de NO/GMPc sobre la función eréctil estará potenciada por inhibidores de PDE5<sup>16</sup>. Los genitales de ambos sexos tienen orígenes embriológicos comunes. Recientemente, se ha demostrado que el clítoris está constituido por un complejo de tejido eréctil, que recubre la pared vaginal anterior. La erección clitoriana y la pared anterior de la vagina están altamente implicadas en la excitación y la respuesta sexual femenina. Recientemente se ha demostrado que el sildenafil - un inhibidor de PDE5 - mejora el rendimiento sexual en mujeres sexualmente funcionales.<sup>17</sup>

Aunque tanto en hombres como en mujeres mecanismos vasculares especializados similares están implicados en la respuesta genital, no puede considerarse que un incremento de la Amplitud del Pulso Vaginal (VPA) es el equivalente de una erección. Una condición necesaria pero no suficiente para una erección es la dilatación de las arterias y el aumento del flujo entrante de sangre resultante. En el pene hay cuerpos (cuerpo cavernoso (dos) y cuerpo esponjoso (uno)) que contienen pequeños compartimentos irregulares (espacios vasculares). Los músculos lisos en las paredes sinusoidales cavernosas normalmente están constreñidos de forma tónica bajo el control de un tono simpático (adrenérgico) activo. La relajación del músculo liso cavernoso de los cuerpos da como resultado el llenado y agrandamiento de los compartimentos con sangre, que estará acompañada por una erección. Aunque los mecanismos precisos se desconocen, se cree que las inervaciones simpáticas y el óxido nítrico son ambos mediadores principales en la relajación de los músculos lisos corporales. En el pene, las inervaciones simpáticas de los vasos sanguíneos son escasas, mientras que los músculos lisos están ricamente inervados por este sistema. En contraste, los vasos sanguíneos del pene están ricamente inervados por el sistema parasimpático, mientras que las inervaciones de los músculos lisos por este sistema son escasas. Por consiguiente, existen efectos relativamente independientes de estas dos partes del sistema nervioso periférico sobre procesos implicados en la consecución de una erección. El inicio de la dilatación de las arterias del pene y el posterior aumento del flujo sanguíneo al tejido cavernoso está regulado por el sistema nervioso parasimpático (el inicio de un incremento de la actividad colinérgica depende de señales del cerebro). Sin embargo, sin relajación de los músculos lisos no habrá erección. La reducción del tono simpático y la consecuente relajación de los músculos lisos parece ser un prerrequisito relativo independiente para el inicio de una erección. Por lo tanto, la erección del pene se produce en respuesta a una mayor actividad de las inervaciones parasimpáticas sacrales y una menor actividad de las rutas simpáticas. En el pene, el óxido nítrico (NO) liberado de los nervios y el endotelio, induce la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc es un mecanismo clave en la relajación del músculo liso, necesaria para la inducción de una erección. La producción y liberación de NO podría estar influida por una disminución de la actividad de la rama simpática.

##### 45 La actividad cerebral media la influencia de circunstancias psicosociales sobre el comportamiento sexual y las sensaciones sexuales mediante un mecanismo regulador inhibitor y excitador

Las cortezas prefrontales del cerebro humano son cruciales para funciones cognitivas implicadas en la planificación, la ejecución y el control del comportamiento. Un importante aspecto de estas funciones cognitivas es que la inhibición del sistema límbico induce respuestas emocionales, tales como comportamiento sexual. Los procesos psicológicos también están implicados en tres fases distintas (transicional y solapamiento) de la respuesta sexual humana, así como alteraciones en estas fases que conducen a bajo deseo sexual, problemas de excitación sexual y dificultad para alcanzar orgasmos. Por lo tanto, un incremento de la actividad de la corteza prefrontal asociado con la inhibición podría reducir el deseo sexual, la excitación sexual y la capacidad de alcanzar el orgasmo. La actividad en las cortezas prefrontales también está implicada en la regulación de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso periférico. Un incremento de la actividad prefrontal está acompañado por una disminución de la actividad parasimpática y un incremento de la actividad simpática. Las alteraciones de estas ramas se producen de forma asimétrica. Además, la rama simpática del sistema nervioso periférico parece ser más sensible a alteraciones psicogénicas inducidas. Por lo tanto, procesos psicológicos controlados por las cortezas prefrontales parecen estar directamente implicados en los mecanismos fisiológicos que regulan la inducción de una erección. Podría suponerse que los mismos mecanismos fisiológicos están regulando los diferentes componentes de la respuesta sexual femenina (es decir, las inervaciones parasimpáticas son reguladoras para la VPA, y las inervaciones simpáticas son, junto con el óxido nítrico, responsables de la hinchazón y la lubricación).

En un experimento realizado recientemente (no publicado) en mujeres sexualmente funcionales sanas, se utilizó un diseño de medición retardada en el que los sujetos ingerían una dosificación de testosterona (0,5 mg sublingual) o placebo y después de 4 horas experimentaban fMRI mientras visionaban videos neutros y eróticos. Seguidamente,

los sujetos fueron conducidos a un laboratorio donde se midió su VPA en respuesta a videos neutros y eróticos. Tal como se esperaba, en el estado de placebo se descubrió activación de las estructuras cortical y subcortical y desactivación de las áreas prefrontales dorsales comparable a otros estudios con imágenes sobre la activación cerebral en respuesta a estimulación erótica. Dado que la testosterona retardaba el efecto sobre la potenciación de la VPA, se esperaba potenciación de estas estructuras 'eróticas' en este estudio de fMRI. Sin embargo, lo opuesto es cierto. Las mujeres que recibían testosterona, mostraron una menor activación de todas las estructuras cerebrales durante exposición erótica implicadas en la respuesta sexual normal. Además, 2 estructuras mostraban un incremento muy significativo: el septo, que funciona como un limitador de sobremodulación emocional, y la PFC dorsolateral izquierda, que funciona como inhibidor de respuestas automatizadas/reflejas. Tal como se ha indicado, habitualmente se observa la desactivación de áreas prefrontales dorsales.

Dependiendo de las circunstancias y las diferencias individuales, la testosterona puede producir efectos que se desvían de las expectativas que se tendrían dado el papel funcional de la testosterona en la regulación del comportamiento sexual. Esta inhibición de la respuesta sexual autónoma regulada a nivel central también era evidente en el cambio relativo en la VPA. Contrariamente a las expectativas, la VPA era más pequeña en el estado con testosterona en comparación con placebo y, probablemente, el resultado de un mecanismo de inhibición continua inducida durante el procedimiento de fMRI.

#### Efecto sinérgico de una combinación de testosterona e inhibidor de PDE-5 sobre la excitación vaginal en mujeres que padecen Trastorno Sexual Femenino

En un experimento realizado recientemente (véase la parte experimental) en mujeres que padecen Disfunción Sexual Femenina, no se descubrió a intervalos de tiempo diferentes ningún efecto de una dosificación de testosterona, ni de un inhibidor de PDE6 - en comparación con un placebo - sobre la excitabilidad vaginal, ni sobre el deseo sexual y las sensaciones genitales. En este experimento se descubrió, sin embargo, que una dosificación de testosterona (0,5 mg sublingual) combinada con la administración de un inhibidor de PDE5 (dosificado de tal manera que Tmax surge a aproximadamente 3,5-5,5 horas después del máximo de testosterona libre) causaba cuatro horas después del máximo de testosterona en plasma una Amplitud del Pulso Vaginal significativamente mayor durante la exposición a estímulos eróticos. Este efecto era menos pronunciado en un subgrupo de mujeres que sufrieron abusos sexuales durante su infancia. No se descubrió ningún efecto sobre el deseo sexual y sobre la excitación sexual subjetiva. El tratamiento con testosterona, así como la combinación de testosterona y un inhibidor de PDE5 causó un incremento de la implicación (o retirada) atencional para señales sexuales, en comparación con placebo y/o un inhibidor de PDE5. La Implicación atencional es una función importante para la sexualidad humana normal. La testosterona combinada con un inhibidor de PDE5 produjo un incremento estadísticamente significativo de la excitación genital.

En una de estas realizaciones, la presente invención da a conocer la utilización de una combinación de un inhibidor de PDE5 y testosterona o dihidrotestosterona tal como se da a conocer en las reivindicaciones, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

La testosterona también se conoce con el nombre químico 17-β-hidroxiandrost-4-en-3-ona que puede obtenerse de diversas maneras: puede aislarse y purificarse de la naturaleza o producirse de forma sintética mediante cualquier manera. La expresión "o un análogo de la misma" incluye cualquier metabolito o precursor útil de testosterona, por ejemplo el metabolito dihidrotestosterona. Está claro, para el experto en la materia, que si se utiliza un metabolito o precursor de testosterona, es probable que sea necesario adaptar el momento para la administración de un inhibidor de PDE5. Si, por ejemplo, se utiliza dihidrotestosterona, el momento de la administración del inhibidor de PDE5 está a aproximadamente media hora antes (dado que éste es el momento aproximado necesario para que el exceso de testosterona se convierta en dihidrotestosterona). La cantidad de inhibidores de PDE5 se sigue expandiendo y los siguientes son ejemplos no limitantes: GF-196960 /IC351 (tadalafilo), Bay-38-9456 (vardenafilo), UK-103320 (Sildenafil), E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (zaprinast), AWD 12-210, UK-343664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 o KS-505a. Otros ejemplos pueden encontrarse en el documento WO 96/26940.

Preferentemente, el inhibidor de PDE5 se administra, como mínimo, 3 horas después de la administración de la testosterona, aún más preferentemente de modo que la C<sub>max</sub> se presente aproximadamente de 3,5 a 5,5 horas después del máximo de testosterona libre en plasma. Tal como ya se ha descrito anteriormente y dependiendo de la formulación, el inhibidor de PDE5 también puede ser administrado en el mismo momento en que se administra la testosterona.

#### Condicionamiento de asociaciones positivas entre diferentes modalidades de la respuesta sexual

Los tratamientos con una dosificación de testosterona combinada con un inhibidor de PDE5 producen alteraciones de las funciones cerebral y corporal que harán posible el aprendizaje de asociaciones positivas entre estímulos sexuales, excitación genital y experiencia subjetiva. Además, el tratamiento de la DSF con una combinación de testosterona y un inhibidor de PDE5 es aumentado preferentemente mediante un tratamiento de "inducción de aproximación". Para crear un cambio psicológico más permanente, es necesario que los procesos corporales

centrales activados por testosterona y un inhibidor de PDE5 bajo estimulación sexualmente relevante sean percibidos y es necesario que se vuelvan asociados con un tono hedónico positivo o con la activación del sistema de aproximación comportamental. La percepción de reacciones corporales centrando la atención en la excitación genital se hace posible mediante testosterona (con lo cual la excitación genital es potenciada de forma sinérgica por el inhibidor de PDE5) y puede ser enfatizada por instrucciones verbales. Un tono hedónico positivo no puede darse por sentado en la población de pacientes de DSF. Para conseguir un tono positivo, las pacientes pueden resultar expuestas a estímulos positivos durante la fase efectiva de los fármacos (es decir, como mínimo, 3 horas después de la ingesta de testosterona). Estos estímulos motivados de forma positiva comprenden fotos de caras felices de personas del género sexualmente preferido por el paciente, incluyendo posiblemente la cara de la pareja. Las fotos de las caras se presentan de forma subliminal, de modo que de forma discreta el sistema de aproximación comportamental se vuelve activado.

El tratamiento de la DSF podría comprender crear una situación en la que el paciente aprende a asociar la excitación genital con un tono hedónico positivo o la activación del sistema de aproximación comportamental. Esto requiere inducción de la excitación genital (mediante estímulos sexuales y un inhibidor de PDE5), atención prolongada a estímulos sexuales y a excitación genital (hecha posible por la testosterona) y activación del sistema de aproximación comportamental (mediante presentación subliminal de fotos de caras felices).

La presente invención da a conocer, además, la combinación para su utilización tal como se da a conocer en las reivindicaciones, en una mujer que padece disfunción sexual femenina administrando a dicha mujer una combinación de un inhibidor de PDE5 y testosterona o dihidrotestosterona

La presente invención se explicará con más detalle en el siguiente ejemplo.

## Ejemplos

### *Participantes*

Catorce mujeres de orientación heterosexual (edad media: 40,6 años; DE: 10,4; premenopáusicas n = 8, postmenopáusicas n = 6) que habían estado experimentando DSF (es decir bajo deseo sexual, baja excitación sexual o menor potencia del orgasmo) durante, como mínimo, seis meses antes de la inclusión en el estudio participaron en este estudio. Los sujetos en edad fértil usaban anticonceptivos (DIU, esterilización, anticonceptivos orales, excepto anticonceptivos que contuvieran antiandrógenos). Un test de embarazo era parte del procedimiento. Se entrevistó a los sujetos y un ginecólogo les examinó para excluir a las embarazadas o en periodo de lactancia, infecciones vaginales, operaciones mayores en la vagina y/o vulva o quejas ginecológicas sin explicar. Las participantes no tenían historial de tratamiento endocrinológico, neurológico o psiquiátrico. Se ensayo el estado cardiovascular y se comprobó el ECG en busca de anomalías significativas. Se realizaron ensayos de bioquímica sanguínea y hematología estándar. Las participantes no consumían drogas y se les requirió que no tomaran alcohol o fármacos psicoactivos la noche anterior y el día del experimento. Los sujetos no podían tener citas durante su periodo de menstruación.

### *Procedimientos*

Este estudio fue aprobado por el comité médico-ético Holandés (STEGMETC). Los ensayos experimentales estaban precedidos por una visita de selección. En esta visita de selección los sujetos fueron entrevistados por un psicólogo/ginecólogo para diagnosticar DSF y para determinar la elegibilidad para la participación en el estudio. Se midieron el peso, la altura, la tensión arterial (en posición supina y de pie), la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. Se registró un ECG en posición supina con 12 electrodos y fue examinado por un facultativo (y en caso necesario, un cardiólogo). Se realizaron un examen ginecológico y un test de embarazo de la orina. Se tomaron cultivos para excluir infecciones por *Chlamydia* o *Gonococcus*.

Los sujetos seleccionables se sometieron a un ensayo de familiarización después de la selección. Un experimentador femenino formado familiarizaba al sujeto con los requisitos y los procedimientos del estudio. Esto incluía la utilización del fotopletismógrafo vaginal (un dispositivo en forma de tampón). Los sujetos vieron durante 5 minutos un fragmento de película neutra seguido por un fragmento de película erótica de 5 minutos. Seguidamente practicaban en una versión abreviada de la tarea Stroop emocional.

Para los ensayos experimentales se utilizó un diseño cruzado controlado por placebo doble ciego asignado aleatoriamente con cuatro estados de fármaco:

- 1) Placebo
- 2) inhibidor de PDE5
- 3) Testosterona (0,5 mg sublingual)
- 4) testosterona + inhibidor de PDE5 (los dos compuestos se administraron al mismo tiempo, pero el inhibidor de PDE5 se dosificó/formuló de modo que el efecto de la testosterona y el efecto del inhibidor de PDE5, como mínimo, se solapaban parcialmente) Cada sujeto se sometió a los cuatro tratamientos farmacológicos diferentes

(es decir PDE5i, testosterona, PDE5i + testosterona y placebo) en cuatro días experimentales diferentes. Los cuatro días experimentales estaban separados por (como mínimo) un periodo de tres días.

Durante cada día de manipulación del fármaco, los sujetos se sometieron a las siguientes mediciones:

- 5 - 1:00 h: Tarea Stroop emocional
- 0:15 h: Ensayo 1
- 0:00 h: Ingesta de fármacos
- 0:05 h: Ensayo 2
- 10 2:45 h: Ensayo 3
- 4:15 h: Ensayo 4

Cada día comenzaba con un examen físico (mediciones de los signos vitales, tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y frecuencia respiratoria). Se tomaron muestras de sangre (8 ml) para análisis de hormonas. Los sujetos se sentaron a continuación en la sala experimental con sonido atenuado y luz tenue. Para hacer a esta sala menos "estéril" se colgaron pósters geográficos en las paredes y se colocó un ambientador detrás de los sujetos. Los sujetos ejecutaron a continuación la tarea Stroop emocional (15 minutos). La experimentadora trajo la sonda vaginal y se dejó solo al sujeto en la sala para que se insertara la sonda. Al sujeto se le indicó que se sentara lo más tranquila posible mientras veía los fragmentos de película. A un fragmento neutro de 10 minutos le seguía un fragmento de película erótica de 5 minutos. Después de estas mediciones iniciales, los sujetos tomaron la medicina: testosterona (0,5 mg; o placebo) por vía sublingual, con ciclodextrinas como vehículo y Vardenafilo (10 mg, o placebo) oculto en una cápsula. A la medicina le seguía otro conjunto de fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). Los sujetos extrajeron la sonda vaginal, y se les condujo a una sala de espera durante una pausa de 2 horas. Durante esta pausa podían consumir su almuerzo. El café y el té estaban disponibles de forma ilimitada. A esta pausa le seguía un tercer conjunto de fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). De nuevo los sujetos tenían que esperar durante 2 horas, de modo que la última medición de la VPA se tomó 4 horas después de la medicina. A este último ensayo con películas (fragmentos de película neutra, erótica) le seguía una segunda presentación del Stroop emocional. El día experimental finalizaba con un corto examen físico que incluía la toma de una muestra de sangre (8 ml para análisis de hormonas) y la recogida de Acontecimientos Adversos y Acontecimientos Adversos Graves. La figura 2 muestra el efecto de la preparación farmacéutica según la presente invención ( $P < 0,035$ ) en comparación con un placebo/inhibidor de PDE5 sobre la VPA en mujeres que padecen DSF.

La figura 3 muestra el efecto de la preparación farmacéutica según la presente invención ( $P < 0,04$ ) en comparación con un placebo, un inhibidor de PDE5 y testosterona en mujeres que padecen DSF.

#### **Tarea Stroop emocional:**

Se utilizaron una versión sin enmascarar y una enmascarada de la Tarea Stroop emocional que compara latencias de nombramiento de colores sobre palabras neutras y eróticas. En los estados tanto sin enmascarar como enmascarado se presentaron ocho palabras eróticas y neutras en diferentes colores (es decir rojo, verde, azul y amarillo). Se utilizó un conjunto extra de estímulos que comprende hileras de letras para ensayos de práctica. A los sujetos se les indicó que ignoraran el contenido de las palabras y que nombraran el color de las palabras lo más rápido posible (en el estado enmascarado, hay que nombrar el color de la máscara). Cada ensayo comprendía un punto de fijación que se muestra durante 750 ms, seguido por el estímulo diana (la palabra neutra o erótica coloreada). En el estado enmascarado la foto de la palabra se presenta durante aproximadamente 24 ms y a continuación se enmascara mediante letras cortadas al azar, reunidas del mismo color. Un micrófono conectado a un detector del nivel de voz se colocó frente al sujeto. El inicio de la respuesta vocal fue registrado por el reloj del ordenador y finalizó la presentación diana (con un máximo sin respuesta de 3000 ms). Se presentaron treinta y dos palabras neutras y treinta y dos palabras eróticas bloqueadas. Se utilizaron las mismas palabras para cada ensayo, sin embargo, la secuencia de palabras y colores difería cada 8 veces que se utilizaba esta tarea.

#### **Resultados**

##### *Mediciones de VPA*

Durante el estado con testosterona, un sujeto sintió náuseas viendo la película erótica y decidió no participar más ese día. Para la evaluación psicofisiológica se utiliza la VPA (Amplitud del Pulso Vaginal). La VPA refleja cambios físicos en el volumen sanguíneo que corresponde a cada latido del corazón; los niveles más altos indican niveles más elevados de flujo sanguíneo. La variable dependiente utilizada es la amplitud de la onda del pulso. Antes de que se calculara la VPA media, la señal en bruto (la frecuencia de muestra era de 20 Hz) se filtró con paso de banda de forma digital con un filtro de butterworth (límite de -3 dB, intervalo de frecuencia de 0,7-1,5 Hz; 40 dB baja/octava). Los artefactos de movimiento fueron detectados mediante inspección visual de la señal y se eliminaron de forma manual. Seguidamente la amplitud se midió como la distancia entre la parte superior y la inferior de una onda de pulso. La VPA media se calculó como el promedio de estas amplitudes en periodos de 30 s.

La magnitud de la respuesta de VPA también depende de la colocación exacta de la sonda. Para comparar estados, no es significativo examinar los valores absolutos de amplitud media en los estados neutro o erótico. En su lugar, se usa el cambio medio de amplitud de un fragmento de película neutra a erótica dividido por el valor medio en el estado neutro durante cada ensayo con película como criterio de valoración en los análisis.

Los valores de diferencia resultantes se sometieron a 2 ANOVA de mediciones repetidas de esteroide (testosterona si/no) x 2 PDE5i (vardenafilo si/no) x 2 antes-después (ensayo 1 frente a ensayo 4). Se descubrió un efecto de interacción para el estado de esteroide en los ensayos ( $F(1,12) = 5,75$ ;  $p < 0,04$ ) que implicaba que el incremento desde antes a después de la medición era significativamente mayor para estados con fármaco que contenían el esteroide (testosterona + placebo y testosterona + Vardenafilo) que para las condiciones con el fármaco sin el esteroide (placebo + placebo y placebo + Vardenafilo). Análisis adicionales de respuestas antes de la medicación (ensayo 1) frente a después de la medicación (ensayo 4) mostraron que el incremento de VPA entre películas neutra y erótica no era significativo en el estado con placebo ni en el estado con Vardenafilo o testosterona (véase también la figura 4). Solamente el estado de tratamiento combinado (Vardenafilo + testosterona) condujo a un incremento estadísticamente significativo de la VPA antes, en comparación con después de la medicación ( $F(1,12) = 3,229$ ;  $p = 0,007$ ).

Se formuló una hipótesis sobre que los efectos de la estimulación sexual y la medicación sobre las respuestas genitales estaban asociados con cambios de mecanismos centrales. Para ensayar en busca de asociaciones con cambios en procesos atencionales se utilizó el StroopRT como punto de medición. StroopRT es la diferencia en los tiempos de reacción medios al nombrar el color de las palabras neutras y sexuales.

Durante la inspección visual de los datos, se descubrieron dos subgrupos dentro de nuestra muestra: un grupo de mujeres que sufrieron abusos sexuales durante la infancia y un grupo de mujeres que no informaron de dichos abusos. Se decidió incluir el abuso sexual durante la infancia como una variable entre sujetos en los análisis.

En el estado sin enmascarar no se descubrieron resultados estadísticamente significativos. Los análisis descritos hasta ahora reflejan resultados en el estado enmascarado de la tarea Stroop. La MANOVA reveló una interacción significativa entre Esteroides, Ensayo y Abusos sexuales en la niñez ( $F(2,10) = 13,6$ ;  $p = 0,001$ ). En los sujetos los contrastes confirmaban efectos significativos para VPA ( $F(1,11) = 10,97$ ;  $p = 0,007$ ) y StroopRT ( $F(1,11) = 5,85$ ;  $p = 0,034$ ) (Figura 5).

Los sujetos que habían sufrido abusos sexuales durante la niñez muestran una VPA atenuada a estímulos eróticos (antes de la medicación el incremento de la VPA durante la película erótica con respecto a la película neutra es  $< 60\%$ , en comparación con un incremento  $> 90\%$  para sujetos que no sufrieron abusos) y ningún incremento respecto a ensayos con o sin testosterona. Sin embargo, estos sujetos no son insensibles a la testosterona. Bajo la influencia de la testosterona desarrollan un sesgo atencional lejos de estímulos sexuales (el StroopRT se incrementa). Los sujetos que no sufrieron abusos muestran un patrón opuesto: su atención para estímulos sexuales se incrementa (el StroopRT disminuye) y en paralelo su respuesta de VPA a la película erótica se incrementa en los estados de testosterona frente a sin testosterona. (Análisis univariados: VPA: 2 Esteroides (testosterona si/no) x 2 Ensayo (antes - después de la medicación) ANOVA con VPA como medición dependiente de sujetos y abusos sexuales como factor entre sujetos:  $F(2,10) = 5,9$ ;  $p = < 0,035$ ; StroopRT: 2 Esteroides (testosterona si/no) x 2 ensayo (antes-después) ANOVA con StroopRT como medición dependiente y abusos sexuales como factor entre sujetos:  $F(2,10) = 4,2$ ;  $p < 0,07$ ).

En este grupo de mujeres que padecen DSF, el Vardenafilo no condujo a una diferencia significativa de VPA en el estado de estimulación sexual en comparación con placebo. Aparentemente, las manipulaciones periféricas no son suficientes y es necesario influir en los mecanismos centrales. Se demostró que la testosterona es una influencia que actúa a nivel central sobre los mecanismos sexuales. Sin embargo, para los sujetos, la testosterona sola no fue suficiente para un incremento significativo de la VPA en comparación con placebo. Solamente la combinación de testosterona y Vardenafilo condujo a un incremento significativo de la VPA en comparación con placebo.

Se descubrió que se podían distinguir subgrupos de sujetos. Para un subgrupo de mujeres que sufrieron abusos sexuales, la testosterona tenía un efecto sobre la atención a estímulos sexuales. Cuando estos sujetos presentaban una gran atención a estímulos sexuales su respuesta genital no se incrementaba. Tanto las mujeres sanas como las mujeres con DSF que no sufrieron abusos responden con una reacción genital cuando su atención se dirige a estímulos sexuales. En este estudio se demostró que, para un paciente sin un historial de abusos, la combinación de testosterona y un inhibidor de PDE5 es beneficiosa ya que incrementa tanto recursos asignados al procesamiento de estímulos sexuales como su respuesta genital a estos estímulos sexuales.

El efecto observado era menos pronunciado en un subgrupo de mujeres que sufrieron abusos sexuales durante su niñez. Para estas mujeres, la testosterona o un análogo de la misma y un inhibidor de PDE5 es complementada opcionalmente con intervención psicoterapéutica.

En un pequeño estudio ( $N=4$ ) se investigó, además, la eficacia de la presentación subliminal de caras de hombres felices durante videoclips de película erótica en 4 mujeres sanas, después de la administración de la combinación de

testosterona y el inhibidor de PDE5. Las mujeres indicaron una mayor excitación sexual subjetiva en el estado de presentación de caras masculinas felices, en comparación con el estado de extractos de películas eróticas en solitario.

5 **Figuras**

**Figura 1**

Gráficos que representan un retardo entre la administración de testosterona y la VPA en sujetos sanos

10 **Figura 2**

Resultados de la medición de VPA en mujeres que padecen DSF que reciben un placebo combinado con un inhibidor de PDE5 o la preparación farmacéutica, según la presente invención, que comprende testosterona y un inhibidor de PDE5 (esta última combinación también se llama "Lybrido").

15 **Figura 3**

Resultados de la medición de VPA en mujeres que padecen DSF que reciben un placebo, e inhibidor de PDE-5, testosterona o la preparación farmacéutica, según la presente invención

**Figura 4**

20 Mediciones de la VPA de diferentes tratamientos

**Figura 5**

Abusos sexuales, sesgo de atención y VPA.

25 **Referencias**

1. Laumann, E.O., Paik. A. y Rosen, R.C.: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 10: 281, 537, 1999.
2. Ikemoto, S. & Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Br Res Rev* 31: 6-41, 1999.
3. Melis, M.R. & Argioli, A. Dopamine and sexual behavior. *Neurosc. Biobehavioural Reviews* 19: 19-38, 1995.
4. McCarthy MM, Albrecht ED. Steroid regulation of sexual behavior. *Trends Endocrinol Metab.*1996; 7: 324-327.
5. Pfaff DW, Schwatz-Giblin S, McCarthy MM, Kowl L-M. Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors. En: Knobil E, Neill JD, eds. *The Physiology of Reproduction*, 2ª ed, vol 2. Nueva York, NY: Raven Press; 1994: 107-220.
- 35 6. Freeman LM, Rissman EF. Neural aromatization and the control of sexual behavior. *Trends Endocrinol Metab.* 1996; 7: 334-337.
7. Waxenberg SE, Drellich MG, Sutherland AM. Changes in female sexuality after adrenalectomy. *J Clin End Metab.* 1959; 19: 193-202.
- 40 8. Drellich MG, Waxenberg SE. Erotic and affectional components of female sexuality. En: Masserman J, ed. *Science and psycho-analysis*. Nueva York: Grune and Stratton, 1966.
9. Sherwin BB, Gelfland MM & Brender W: Androgens enhances sexual motivation in females: a prospective, cross-over study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Medicine*, 49, 397, 1985.
- 45 10. Tuiten A, Laan E, Panhuysen G, Everaerd W, de Haan E, Koppeschaar H & Vroon P: Discrepancies between genital responses and subjective sexual function during testosterone substitution in women with hypothalamic amenorrhea. *Psychosomatic Medicine*, 58, 234, 1996.
11. Tuiten A, van Honk J, Koppeschaar H, Bernaards C, Thijssen J & Verbaten R: Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Archives of General Psychiatry*, 2000, 57, 149-154.
- 50 12. Cottingham SL, Pfaff D. Interconnectedness of steroid hormone-binding neurons: existence and implications. *Curr Topics Neuroendocrinol* 1986; 7: 223-249
13. Bancroft, J. *Human Sexuality and its Problems* (Churchill Livingstone, Edimburgo Londres Melbourne y Nueva York, 1989).
- 55 14. Tuiten A, van Honk J, Verbaten R, Laan E, Everaerd W, Stam H. Can Subliminal Testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal? *Archives of General Psychiatry*, 2002, 59, 465-466.
- 60 15. Potempa, A.J., Bernard I., y Ulbrich E. Under Flexible dosing, "Real world" condition PDE5 inhibitor improved erectile function in a broad population of men. *Europ Urol Suppl.* 2: 96, 2003. Klotz T., Sashe R., Heidrich A., y otros. PDE5 inhibitor increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a Rigiscan and pharmacokinetic study. *World J Urol* 19: 32-39.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de un inhibidor de PDE5 y testosterona o dihidrotestosterona, para su utilización como medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en la que la testosterona se utiliza 3,5-5,5 horas antes de la actividad sexual o la dihidrotestosterona se utiliza 3-5 horas antes de la actividad sexual, y dicho inhibidor de PDE5 se usa 1-2 horas antes de la actividad sexual, de modo que los efectos de los compuestos se solapan, como mínimo, en parte.
- 10 2. Combinación para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la testosterona o dihidrotestosterona se formulan para administrar un nivel máximo en la circulación sanguínea de testosterona o dihidrotestosterona libre de, como mínimo, 0,010 nmol/l en un paciente que padece disfunción sexual.
- 15 3. Combinación para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la testosterona o dihidrotestosterona se administra en forma de una formulación sublingual.
4. Combinación para su utilización, según la reivindicación 3, en la que dicha formulación sublingual comprende ciclodextrina, por ejemplo hidroxipropil-beta ciclodextrina.
- 20 5. Combinación para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la testosterona o dihidrotestosterona, está diseñada para liberar esencialmente toda la testosterona o dihidrotestosterona dentro de un intervalo de tiempo de 60 segundos después de la administración.
- 25 6. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en la que dicho medicamento comprende una composición que comprende testosterona y una composición que comprende un inhibidor de PDE5.
- 30 7. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en la que dicho medicamento comprende una cápsula o fórmula con diferentes propiedades de liberación para los dos compuestos.
- 30 8. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-7, en la que dicho medicamento comprende, como mínimo, 0,3 mg de testosterona y, como máximo, 2,5 mg de testosterona.
- 35 9. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-8, en la que dicho medicamento comprende, como mínimo, 5 mg de vardenafilo y, como máximo, 20 mg de vardenafilo.
- 35 10. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-8, en la que dicho medicamento comprende, como mínimo, 25 mg de sildenafil y, como máximo, 100 mg de sildenafil.
- 40 11. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-8, en la que dicho medicamento comprende, como mínimo, 5 mg de tadalafilo y, como máximo, 20 mg de tadalafilo.
- 45 12. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-11, en la que dicho medicamento comprende, además, un compuesto que compite con la testosterona o dihidrotestosterona por la unión a SHBG.
- 45 13. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-12, que comprende, además, un agonista de la ruta de la dopamina.
- 50 14. Combinación para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5-13, que comprende, además, la inhibición del tono adrenérgico en el sistema nervioso central.
- 55 15. Kit de partes para su utilización en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que la testosterona se utiliza 3,5-5,5 horas antes de la actividad sexual o la dihidrotestosterona se utiliza 3-5 horas antes de la actividad sexual, y dicho inhibidor de PDE5 se utiliza 1-2 horas antes de la actividad sexual, de modo que los efectos de los compuestos se solapan, como mínimo, en parte, en el que dicho kit de partes comprende, como mínimo, una composición farmacéutica que comprende testosterona o dihidrotestosterona y, como mínimo, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5, con lo que dicha composición que comprende testosterona o dihidrotestosterona está diseñada para liberar toda la testosterona de forma esencialmente inmediata en el sitio diana.
- 60 16. Kit de partes para su utilización, según la reivindicación 15, en el que una composición farmacéutica que comprende testosterona comprende, como mínimo, 0,3 mg de testosterona y, como máximo, 2,5 mg de testosterona.

17. Kit de partes para su utilización, según la reivindicación 15 ó 16, en el que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 comprende, como mínimo, 5 mg de vardenafilo y, como máximo, 20 mg de vardenafilo.
- 5 18. Kit de partes para su utilización, según la reivindicación 15 ó 16, en el que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 comprende, como mínimo, 25 mg de sildenafil y, como máximo, 100 mg de sildenafil.
- 10 19. Kit de partes para su utilización, según la reivindicación 15 ó 16, en el que una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE5 comprende, como mínimo, 5 mg de tadalafilo y, como máximo, 20 mg de tadalafilo.
20. Kit de partes para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 15-19, que comprende, además, un agonista de la ruta de la dopamina.
- 15 21. Kit de partes para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 15-19, que comprende, además, la inhibición del tono adrenérgico en el sistema nervioso central.
- 20 22. Composición farmacéutica para su utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que dicha composición farmacéutica comprende un inhibidor de PDE5 y testosterona o dihidrotestosterona envasados en una cápsula o fórmula con diferentes propiedades de liberación para los dos compuestos, de modo que los efectos del inhibidor de PDE5 y la testosterona o dihidrotestosterona coincidan.

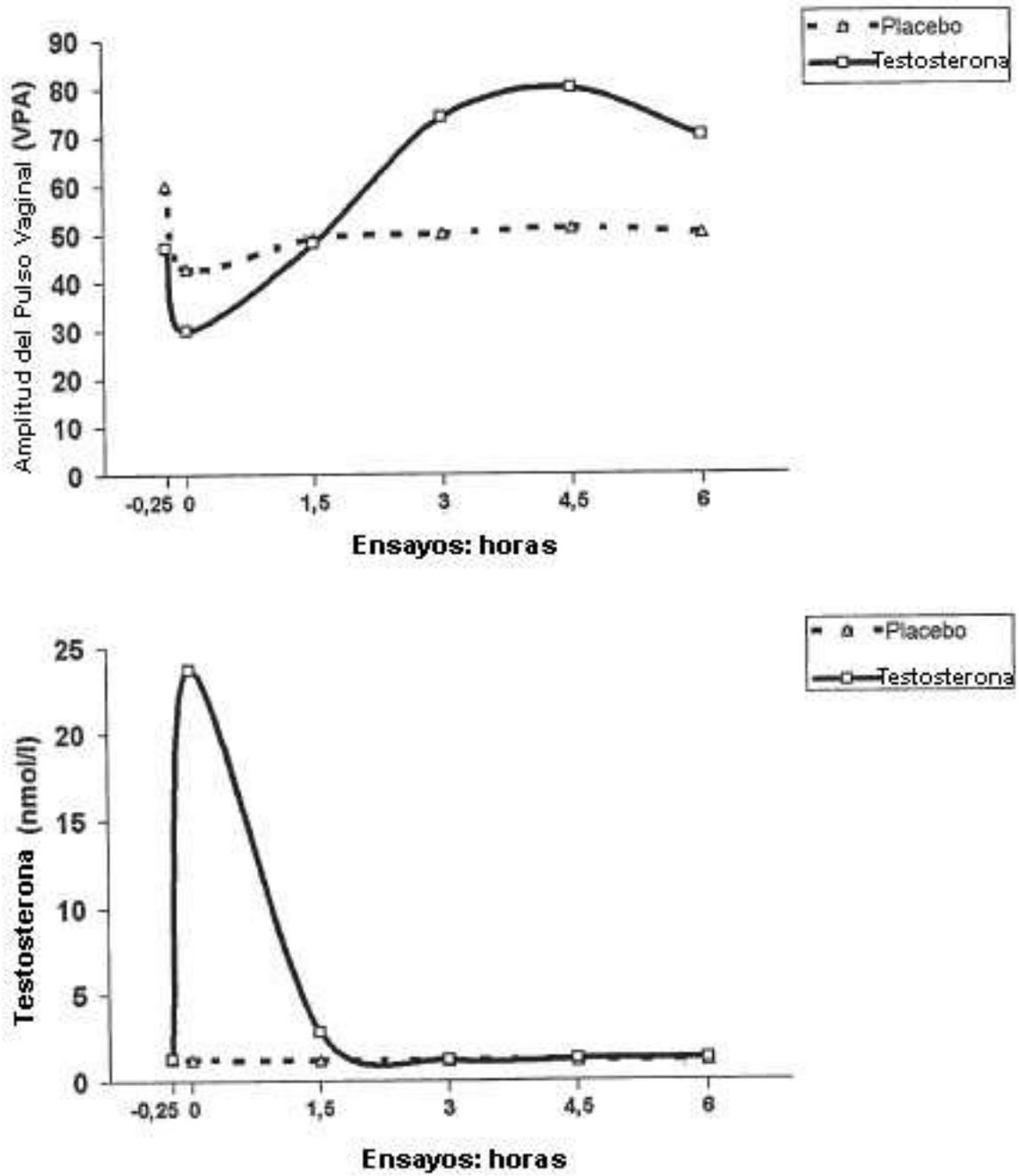


Fig. 1

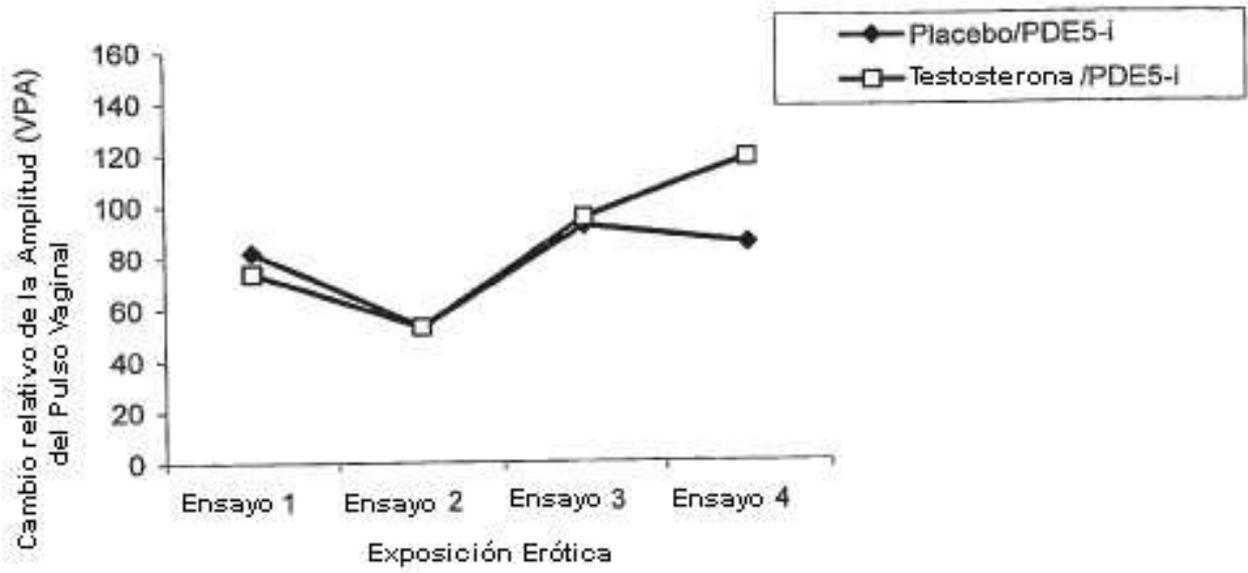


Fig. 2

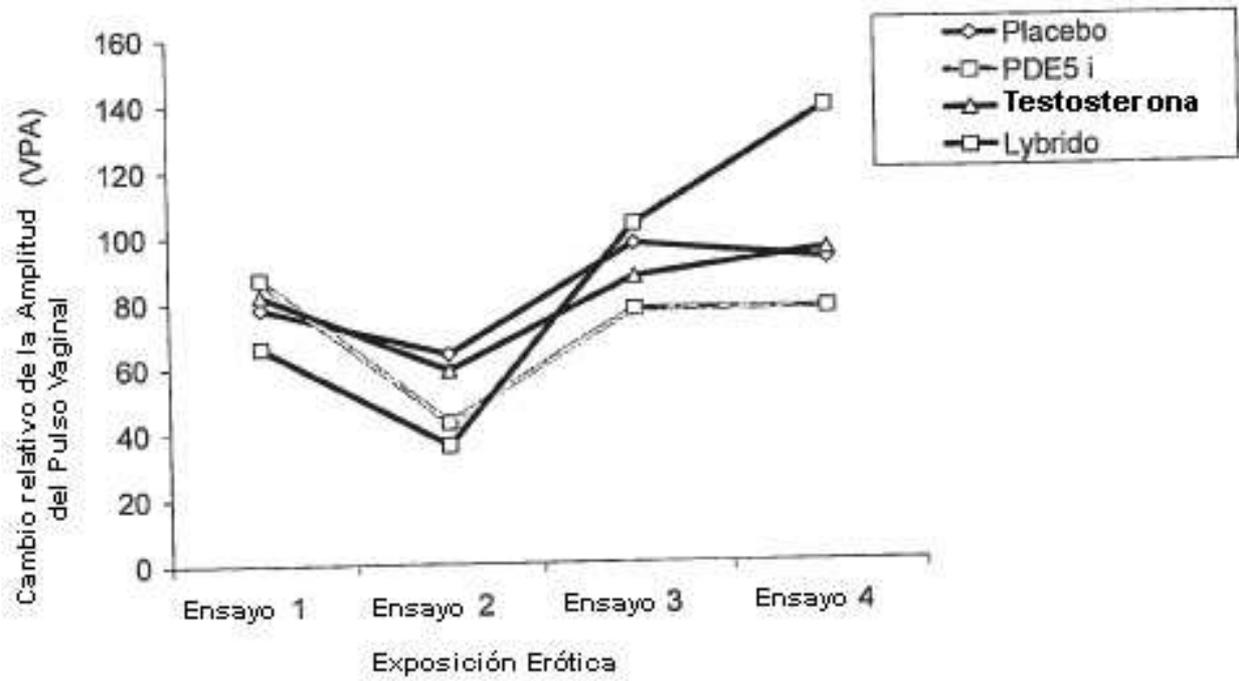


Fig. 3

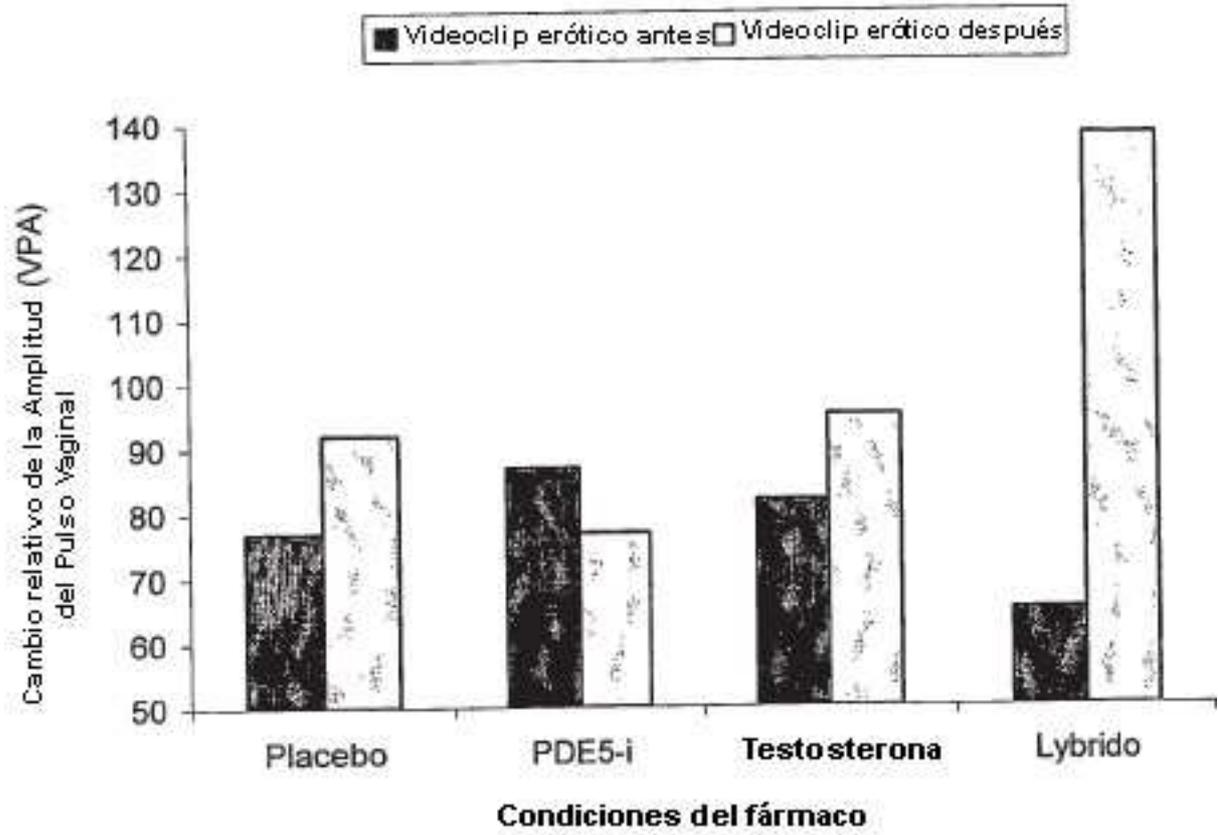


Fig. 4

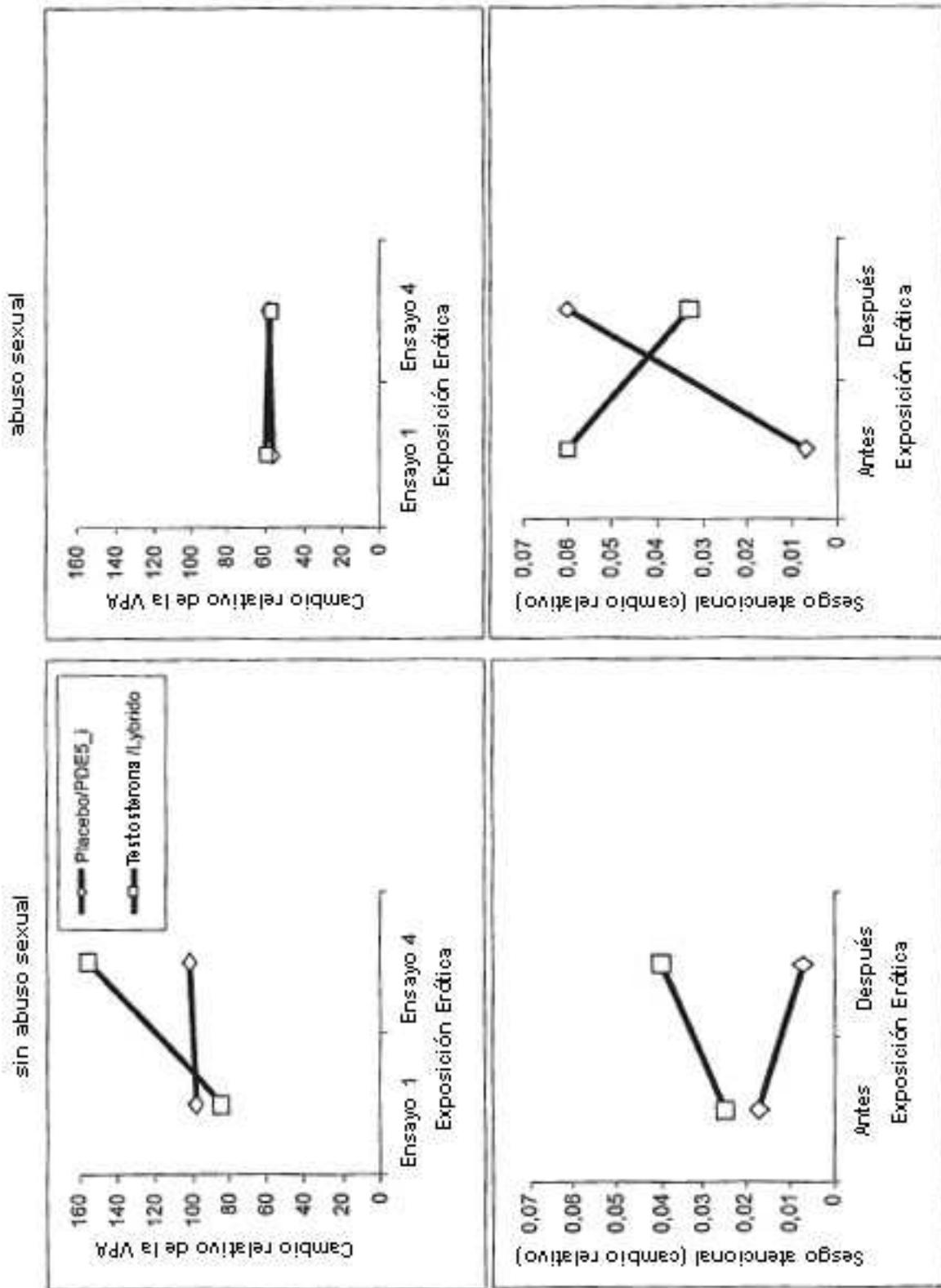


Fig. 5